

⑪ 日本国特許庁 (JP)

⑫ 特許出願公開

⑬ 公開特許公報 (A)

昭59—20219

⑭ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑮ 公開 昭和59年(1984)2月1日

A 61 K 9/36

7057—4C

A 61 J 3/06

8214—4C

A 61 K 9/62

7057—4C

47/00

7057—4C

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑯ 腸溶性コーティング製剤の製造方法

⑰ 発明者 荒梅清

東京都千代田区大手町二丁目6
番1号信越化学工業株式会社本
社内

⑱ 特 願 昭57—130188

⑲ 出 願 昭57(1982)7月26日

⑳ 発 明 者 関川富士夫

東京都千代田区大手町二丁目6
番1号信越化学工業株式会社本
社内

㉑ 出 願 人 信越化学工業株式会社

東京都千代田区大手町2丁目6
番1号

㉒ 代 理 人 弁理士 山本亮一

明 細 書

1. 発明の名称

腸溶性コーティング製剤の製造方法

2. 特許請求の範囲

1. 固形薬剤の表面に、高級脂肪酸を含むアンダーコーティング層を設け、ついで腸溶性コーティング層を形成させることを特徴とする腸溶性コーティング製剤の製造方法
2. アンダーコーティング層形成のために用いられるフィルム基材が、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、または酢酸フタル酸セルロースであることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の腸溶性コーティング製剤の製造方法
3. 腸溶性コーティング層の腸溶性フィルム基材がヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレ

ートまたは酢酸フタル酸セルロースであることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の腸溶性コーティング製剤の製造方法

4. 固形薬剤がソフトゼラチンカプセル、またはアルカリ物質を含有する錠剤もしくは顆粒剤であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の腸溶性コーティング製剤の製造方法

3. 発明の詳細な説明

本発明は錠剤、顆粒剤、カプセル剤などの固形薬剤に腸溶性フィルム基材を用いてコーティングすることにより腸溶性コーティング製剤を得る方法の改良に関するものであり、その目的とするところは腸溶性の性能に関して保存安定性にすぐれた製剤を得ることにある。

従来、腸溶性コーティング製剤を得る目的においてヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)、酢酸フタル酸セルロース (

CAP)などを腸溶性フィルム基材として用いることは公知であり、一般的な固形薬剤に関しては腸溶性の性能に関する保存安定性の点で程度の差こそあれ実用的にほぼ満足する腸溶性製剤が得られている。

しかしながら、コーティングの対象とされる固形薬剤が特にソフトゼラチンカプセルであるとかあるいはアルカリ物質を含有する錠剤または顆粒である場合には、それらを上記腸溶性フィルム基材でコーティングして得られる腸溶性製剤は、その耐胃液性が保存中に徐々に低下し、腸溶性の性能が消失するという問題がある。

上記耐胃液性が徐々に低下する原因を追求した結果、これはHPMCP、CAPなどのフィルム層がソフトゼラチンカプセルあるいはアルカリ物質と接触したときに、それらフィルム基材の分子中に有するカルボキシル基が脱離すること、あるいは固形薬剤中の一部の成分が該腸溶性フィルム

このためのフィルム基材としては均一なフィルム層が形成されるものであればその種類に特に制限はない。しかし、実用的見地からはヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)などのセルロースエーテル類が好ましく、これにはまた腸溶性フィルム基材であるHPMCP、CAPなどを使用することも差支えない。

アンダーコーティング層の形成は、上記フィルム基材の有機溶媒溶液、水溶液あるいはアルコール類と水との混合溶媒溶液に高級脂肪酸の所定量を溶解または分散させてなるコーティング液を用いて行う。なお、このコーティング液中には必要に応じポリエチレングリコール、プロピレングリコール等の可塑剤、高級脂肪酸の分散性をよくするために界面活性剤類を加えることは差支えない。このアンダーコーティングにより形成されるフィルム層中における高級脂肪酸の量は5~200重

層に移行し、それによりフィルム層の機械的強度が低下することによるものと推定された。

本発明者らはかかる点をふまえ、その問題の解決法について鋭意研究を重ねた結果、固形薬剤に腸溶性フィルム層を形成させるに先立つてあらかじめ高級脂肪酸を含有するアンダーコーティング層を設けることにより著しく改善されることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は固形薬剤の表面に、高級脂肪酸を含むアンダーコーティング層を設け、ついで腸溶性コーティング層を形成させることを特徴とする腸溶性コーティング製剤の製造方法に関するものである。

これを説明すると、アンダーコーティング層に使用する高級脂肪酸としてはステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、リノール酸などが例示される。このアンダーコーティング層形成はフィルム層中に該高級脂肪酸を含有させる方法で行うが、

量%好ましくは10~100重量%とすることが望ましいと共に、また固形薬剤に対するアンダーコーティングの量は、固形薬剤の重量に対して固形分で、錠剤あるいはソフトゼラチンカプセルに関しては0.2~5重量%、顆粒に関しては1~10重量%とすることが望ましく、これによれば腸溶性製剤が保存中に徐々に耐胃液性に劣るという欠点や腸溶性の性能が消失するようになるという不利が解決される。

アンダーコーティングを行つた後、ついで腸溶性コーティング層を形成するのであるが、ここに使用される腸溶性フィルム基材としてはHPMCPあるいはCAPが例示される。腸溶性コーティング層を設ける方法は従来公知の一般的方法によればよい。すなわち、腸溶性フィルム基材と有機溶媒類、含水アルコール類等の溶媒に溶解させるか、あるいはこれら腸溶性フィルム基材の微粉末を可塑剤を含む水に分散させることによりコーティン

グ液とし、従来公知のコーティング装置を用いてコーティングすればよい。なお、このコーティング装置としてはパンコーティング装置、流動コーティング装置、あるいは乾燥空気がパンの中の被覆される固形薬剤の間を貫通する方式のパンコーティング装置が使用される。腸溶性コーティングの量は、固形薬剤の重量に対して固形分で、錠剤あるいはソフトゼラチンカプセルに関しては2〜20重量%、顆粒に関しては5〜50重量%とすることが望ましい。

本発明の方法は、特にソフトゼラチンカプセル、またはアルカリ物質を含有する錠剤もしくは顆粒剤に対して顕著な効果が発揮される。このソフトゼラチンカプセルは一般に市販されている形態のものであり、多くは内部に油状物質が封入されている。また、錠剤もしくは顆粒剤に含まれるアルカリ物質としては、炭酸リチウム、サリチル酸ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、安息香酸

ナトリウム等の塩類、各種アミノ酸および各種アミン等であり、これらは水に溶解または分散させたときにpH6〜7よりもアルカリ性サイドを示すものである。

本発明の方法により高級脂肪酸をアンダーコーティング層に含ませることにより、前記効果をもたらされる理由は必ずしも明らかではないが、ソフトゼラチンカプセル中の何らかの成分あるいは錠剤、顆粒剤中のアルカリ成分が被覆層に移行することがあつてもまずアンダーコーティング層において捕捉され、外層の腸溶性コーティング層への移行が阻止されるためと考えられる。なお、アンダーコーティング層にクエン酸のような低分子の酸を含有させても本発明の効果は得られない。

つぎに、具体的実施例をあげる。ただし、以下の記載において単に“部”または“%”とあるのはいずれも重量部または重量%を示したものである。

実施例 1

カプセル1個当り800mgの大豆油を含有する細長い形状のソフトゼラチンカプセル各150を小型パンコーティング装置（フロイント産業製）に仕込み、第1表に示す各処方方のコーティング液を用いてアンダーコーティングおよびオーバーコーティング（本発明にいう腸溶性コーティング）を行つた。

ただし、ソフトゼラチンカプセル重量に対するコーティング量はいずれも下記のとおりとした。

アンダーコーティング量： 1.9〜2.1%

オーバーコーティング量： 5.8〜6.2%

なお、実験例1はアンダーコーティングせずにオーバーコーティングのみを行つたものである。

表 1

実験 派	1	2	3	4	5
アンダーコーティング液処方					
ステアリン酸		3部	3部	3部	3部
HPMC (※1)		6部			6部
HPC (※2)				4部	4部
HPMCP (※3)				5.5部	5.5部
CAP (※4)					
塩化メチレン					
エタノール					
オーバーコーティング液処方					
HPMCP (※3)	8部	同左	同左	同左	同左
CAP (※4)	4.6部	同左	同左	同左	同左
塩化メチレン	4.6部	同左	同左	同左	同左
エタノール					

注) ※1: 信越化学工業(株)製 商品名 T O -

5 R を使用

※2: 日本曹達(株)製 商品名 H P C - L

を使用

※3: 信越化学工業(株)製 商品名 H P -

5 5 B を使用

※4: 和光純薬工業(株)製 商品名 C A P

を使用

上記のようにして得た各コーティング製剤をそれぞれガラスビン中に密封したのち、40℃の恒温器中で1ヶ月、2ヶ月、または4ヶ月放置した場合およびそのような放置を行わなかった各サンプルについて、日本薬局方の“腸溶性製剤の崩壊試験”を実施したところ、結果は第2表に示しておりであった。

第2表

試験 液	〔40℃での放置期間(月)〕				
	0	1	2	4	
1	変化なし	一部パンク	ほとんど全 部パンク	同左	※
2	"	変化なし	変化なし	変化なし	13~17
3	"	"	"	"	14~15
4	"	"	"	"	14~17
5	"	"	"	一部パンク	14~17
1	13~15	15~17	14~15	※	※
2	14~16	15~17	14~17	※	13~17
3	14~17	15~17	14~17	※	15~16
4	13~16	14~16	14~16	※	14~17
5	14~16	14~17	15~17	※	※

※1: 和光純薬工業(株)製 商品名 C A P

実施例 2

1錠当り炭酸リチウム150mgを含有する重量300mgの錠剤(径約9.5mm)を調製した。この錠剤1錠を小型パンコーティング装置に仕込み、次のアンダーコーティングおよびオーバーコーティングを行つた。ただし、比較例はアンダーコーティングを行わず、同一条件でオーバーコーティングのみを行つた。

アンダーコーティング液処方:

ステアリン酸	4部
HPMCP (HP-558)	6部
エタノール	80部
水	10部

オーバーコーティング液処方:

HPMCP (HP-558)	6部
エタノール	80部
水	14部

ただし、錠剤重量当りのコーティング量はアンダーコーティング1.1%、オーバーコーティング6.9%、また比較例のコーティング量は7.0%であつた。

上記のようにして得た各コーティング製剤をそのまま40℃、75%RHで3ヶ月放置したもの、およびこの放置を行わなかったものについて、前記第2表と同様の試験を行つたところ、第3表に示すとおりの結果が得られた。

第3表

		放置前	3ヶ月 放置後
第一液による試験	本発明	変化なし	変化なし
	比較例	変化なし	崩壊した
第二液による試験 崩壊時間(分)	本発明	7~9	7~9
	比較例	7~8	※

(注) 第一液による試験に適合しなかつたため実施しなかつた。

実施例 3

顆粒1g当りサリチル酸ナトリウム500mgを含有する20～30メッシュの球形造粒した顆粒を調製した。この顆粒1gをグラツト流動コーティング装置WSG-1（大川原製作所製）に仕込み、次のアンダーコーティングおよびオーバーコーティングを行つた。ただし、比較例はアンダーコーティングを行わず、同一条件でオーバーコーティングのみを行つた。

アンダーコーティング液処方：

ステアリン酸	5部
HPMC (TC-5R)	5部
イソプロパノール	80部
水	10部

オーバーコーティング液処方：

HPMCP (HP-55S)	5部
塩化メチレン	50部
エタノール	45部

ただし、顆粒重量当りのコーティング量はアンダーコーティング3%、オーバーコーティング16%、また比較例のコーティング量は同様16%であつた。

上記のようにして得た各コーティング製剤をそのまま40℃、75%RHで3ヶ月放置したもの、およびこの放置を行わなかつたものについて、前記第2表と同様の試験を行つたところ、第4表に示すとおりの結果が得られた。

第 4 表

		放置前	3ヶ月 放置後
第一液による試験	本発明	変化なし	変化なし
	比較例	変化なし	崩壊した
第二液による試験 崩壊時間(分)	本発明	8～11	9～11
	比較例	8～10	※

(注) 第一液による試験に適合しなかつたため実施しなかつた。